

PENGEMBANGAN APLIKASI KOMPUTER PENGOLAH DATA KONSENTRASI OBAT DALAM PLASMA UNTUK STUDI PEMODELAN PARAMETER FARMAKOKINETIK

Sukmadjaja. A.*, Lucy S.*, Muhammad Q.*

* *Laboratorium Farmakokinetika, Sekolah Farmasi ITB*

ABSTRACT

A computer application named Farmakomatic 1.0 had been developed to calculate pharmacokinetic parameters from plasma drug concentration data following intravenous and oral administration with one and two compartment model using a program application Microsoft® Visual Basic 6.0®. The application was evaluated using two plasma drug concentration data. Calculation results of the Farmakomatic 1.0 and manual calculation using Microsoft® Excel 2003® were not different.

Key words : Computer application, Pharmacokinetic, Compartment model, Pharmacokinetic parameter.

PENDAHULUAN

Beberapa dekade terakhir penelitian dan pengembangan obat-obatan baru semakin cepat dan gencar dilaksanakan oleh berbagai pihak. Untuk mengembangkan suatu obat yang aman dan memberikan efek yang diinginkan, perlu dilakukan penelitian optimalisasi obat.

Penelitian farmakokinetik suatu zat aktif merupakan penelitian identifikasi dan penetapan konsentrasi obat dalam tubuh sebagai fungsi waktu sehingga dapat menggambarkan model parametrik yang khas. Farmakokinetik adalah ilmu yang mempelajari kinetik zat aktif dalam

tubuh (*in vivo*) dimulai dari absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Obat yang masuk ke dalam tubuh akan mengikuti suatu model farmakokinetik yang khas. Model tersebut dapat berupa model satu kompartemen atau multi kompartemen yang sangat tergantung pada proses yang dialami zat aktif selama dalam tubuh (Shargel, 2005).

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi sifat farmakokinetik dan farmakodinamik suatu obat dalam tubuh yaitu keturunan, jenis kelamin, umur, lingkungan, kondisi menopause, suhu, aliran darah, keadaan gizi, keadaan patologi, efek non spe-

sifik, dan kehamilan (Devissaguet, 1994).

Penetapan kompartemen farmakokinetik dari obat pada setiap tahap perlu ditetapkan secara kuantitatif dan dijelaskan dengan bantuan parameter farmakokinetik. Parameter farmakokinetik ditentukan dengan perhitungan matematika dari data kinetika obat di dalam plasma atau di dalam urin yang diperoleh setelah pemberian obat melalui berbagai rute pemberian, baik secara intravaskular atau ekstrasvaskular. Parameter farmakokinetik dapat digunakan sebagai klasifikasi farmakokinetik dari obat-obatan yang digunakan dimana akhirnya akan berguna dalam penggunaannya dalam terapi pengobatan.

Profil dan model farmakokinetik yang didapat dari penelitian umumnya dilakukan dengan pemberian obat secara intravena. Tubuh manusia dapat diwakili sebagai suatu jaringan yang tersusun secara sistem seri dari kompartemen-kompartemen yang berhubungan secara reversibel antara organ yang satu dengan yang lainnya. Model kompartemen adalah pendekatan penyederhanaan dari seluruh jaringan di dalam tubuh ke dalam satu atau dua kompartemen yang menggambarkan pergerakan obat di dalam tubuh (Shargel, 2005).

Pemodelan farmakokinetik berguna untuk : (1) memprediksikan konsentrasi obat di dalam plasma, jaringan, dan urin, (2) mengkalkulasikan dosis optimum obat bagi setiap pasien, (3) mengestimasi ke-

mungkinan terakumulasinya obat dan atau produk-produk metabolis-nya, (4) mengkorelasikan konsentrasi obat dengan efek toksisitas dan efek farmakologinya, (5) mengevaluasi perbedaan konsentrasi yang terkandung dalam plasma antara formula yang satu dengan yang lainnya, (6) menjelaskan bagaimana pengaruh perubahan fisiologi dan efek dari penyakit terhadap absorpsi, distribusi dan eliminasi dari suatu obat, (7) menjelaskan interaksi obat yang mungkin terjadi (Shargel, 2005).



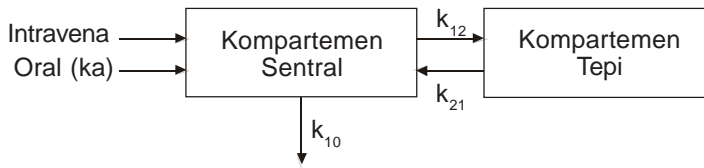
Gambar 1. Model satu kompartemen

Persamaan yang terkait dengan model satu kompartemen adalah :

$$C_p = C_p^0 e^{-k_e \cdot t} \quad (\text{untuk rute Intravena})$$

$$C_p = B e^{-k_a \cdot t} - A e^{-\alpha \cdot t} \quad (\text{untuk rute oral})$$

dimana C_p menyatakan konsentrasi obat dalam plasma pada waktu t , C_p^0 menyatakan konsentrasi obat dalam plasma pada $t = 0$, k_e menyatakan konstanta kecepatan eliminasi dari kompartemen pusat, k_a menyatakan konstanta kecepatan absorpsi, α menyatakan konstanta kecepatan pada fasa eliminasi, A menyatakan nilai perpotongan garis regresi di sumbu y dari residual fasa eliminasi, B menyatakan nilai perpotongan garis regresi di sumbu y dari fasa absorpsi.



Gambar 2. Model dua kompartemen

Keterangan : k_{12} = tetapan kecepatan transfer obat dari kompartemen 1 ke kompartemen 2
 k_{21} = tetapan kecepatan transfer obat dari kompartemen 2 ke kompartemen 1
 k_{10} = tetapan kecepatan eliminasi
 ka = tetapan kecepatan absorpsi

Persamaan farmakokinetik dua kompartemen setelah pemberian intravena adalah :

$$C_p = Ae^{-\alpha.t} + Be^{-\beta.t}$$

dimana C_p adalah konsentrasi obat dalam plasma pada waktu t , A adalah perpanjangan y-axis pada ekstrapolasi fase distribusi, B adalah perpanjangan y-axis ekstrapolasi fase eliminasi, α adalah tetapan laju reaksi untuk fase distribusi, dan β adalah tetapan laju reaksi untuk fase eliminasi (Avis, 1992).

Konsentrasi pada saat $t = 0$ (C_p^0) didapat dari penjumlahan A dan B .

$$C_p^0 = A + B$$

$$k_{12} = \frac{AB(\beta - \alpha)^2}{C_p^0 (A\beta + B\alpha)}$$

$$k_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{C_p^0}$$

$$k_e = \frac{C_p^0}{A/\alpha + B/\beta}$$

dimana k_{12} adalah konstanta laju perpindahan zat dari kompartemen satu ke kompartemen dua, k_{21} adalah konstanta laju perpindahan dari kompartemen dua ke kompartemen satu, k_e adalah konstanta laju perpindahan zat dari kompartemen satu ke luar tubuh (eliminasi).

Persamaan farmakokinetik dua kompartemen setelah pemberian oral adalah :

$$C_p = Ae^{-\alpha.t} + Be^{-\beta.t} - Ce^{-ka.t}$$

dimana C_p adalah konsentrasi obat dalam plasma pada waktu t , A adalah perpanjangan y-axis pada ekstrapolasi residual fase distribusi, B adalah perpanjangan y-axis ekstrapolasi fase eliminasi, C adalah perpanjangan y-axis pada ekstrapolasi residual fase absorpsi, α adalah tetapan laju reaksi untuk fase distribusi, β adalah tetapan laju reaksi untuk fase eliminasi, ka adalah konstanta kecepatan absorpsi.

Waktu paruh distribusi dan eliminasi dapat dihitung dengan per-

samaan $t_{1/2\alpha} = \ln 2 / \alpha$ dan $t_{1/2\beta} = \ln 2 / \beta$, dimana $t_{1/2\alpha}$ adalah waktu paruh fasa distribusi, dan $t_{1/2\beta}$ waktu paruh fasa eliminasi. Sedangkan nilai AUC (*area under curve*) dapat dihitung dengan persamaan $AUC = A / \alpha + B / \beta$ untuk rute intravena pemodelan dua kompartemen dan $AUC = A / \alpha + B / \beta - C / k_a$ untuk rute oral pemodelan dua kompartemen. Volum distribusi dapat dihitung dengan persamaan $V_d = \text{Dosis} / C_p^0$.

Selama ini perhitungan-perhitungan tersebut masih banyak dilakukan secara manual sehingga dimungkinkan terjadinya “*human error*”. Oleh sebab itu dirasakan perlu adanya proses otomatisasi dalam penetapan parameter farmakokinetik dengan bantuan suatu program aplikasi komputer.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuat suatu program aplikasi komputer yang dapat melakukan perhitungan secara cepat dan akurat terhadap data farmakokinetik (setelah pemberian secara intravena atau oral) yang diperlukan dari data hasil percobaan atau penelitian yang diberi nama **Farmakomatic 1.0**.

Program Farmakomatic dirancang untuk mengolah data konsentrasi obat yang diperoleh dari sampel darah menjadi parameter farmakokinetik secara otomatis pada rute pemberian intravena dan oral dengan pemodelan satu dan dua kompartemen terbuka. Pembuatan program aplikasi komputer ini dilakukan dengan menggunakan bahasa pemrograman *Basic* dengan bantuan

aplikasi pemrograman *Microsoft® Visual Basic 6.0®* yang dijalankan dalam sistem operasi berbasis *Windows®*.

METODOLOGI

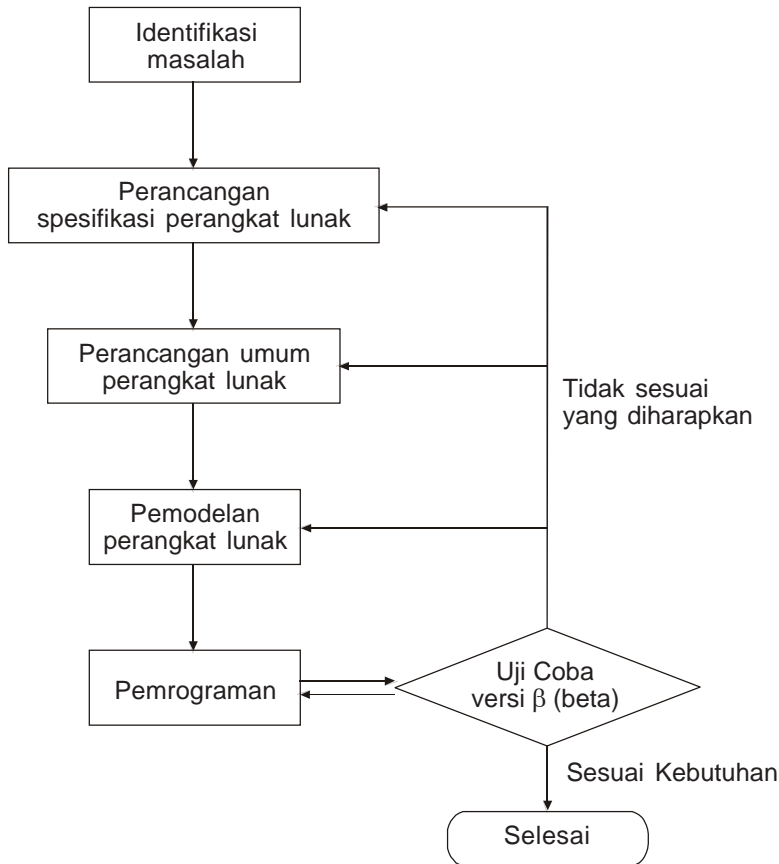
Alat : a) Perangkat Keras : Seperangkat komputer personal dengan spesifikasi *Mikro processor*: AMD™ Athlon XP 1700+, *memory*: 256 MB DDR SDRAM, *hard disk*: Seaget™ 40 GB, *monitor*: LG™ Studiowork 500G, *DVD-Rom*: LG™, *CDRW-Rom*: ASUS™, *keyboard & mouse* Ben-Q. b) Perangkat Lunak : Sistem operasi *Microsoft® Windows XP®*, aplikasi pemrograman *Microsoft® Visual Basic 6.0®*, *Microsoft® Excel 2003®*, aplikasi pengolahan gambar *Microsoft® Paint*. c) Data Uji Validasi : Uji validasi program komputer dilakukan menggunakan dua set data konsentrasi obat dalam plasma setelah pemberian obat secara intravena dan oral. Tiap set data terdiri dari data konsentrasi obat melalui rute intravena untuk pemodelan satu dan dua kompartemen serta data konsentrasi obat melalui rute oral untuk pemodelan satu dan dua kompartemen.

Aplikasi komputer yang akan dibuat digunakan untuk mengolah data konsentrasi obat dalam plasma terhadap waktu untuk mendapatkan nilai parameter farmakokinetik setelah pemberian obat secara intravena dan oral. Data input berupa konsentrasi obat dalam darah diolah dengan pendekatan model satu atau dua kompartemen terbuka. Parameter yang akan dihasilkan adalah

(1) parameter regresi seperti gradien kemiringan garis, faktor korelasi, dan persamaan garis regresi; (2) kriteria perbandingan model yaitu AIC (Akaike Information Criterion) dan SC (Shwartz Criterion); (3) Parameter farmakokinetik seperti C_{max} , AUC (Area Under Curve), t_{max} , $t_{1/2}$ (waktu paruh), Vd (volume distribusi), k_e (konstanta kecepatan eliminasi), k_a (konstanta kecepatan absorpsi), k_{12}

dan k_{21} (konstanta kecepatan perpindahan antar kompartemen).

Output yang dihasilkan disajikan dalam bentuk angka dalam tabel atau dalam bentuk grafik yang dapat di cetak dalam bentuk *hardcopy* (dalam media kertas) atau dalam bentuk *softcopy* (*file* berisi data hasil pengolahan). Proses pengembangan perangkat lunak ini secara skematis disajikan pada diagram alir berikut :



Gambar 3. Diagram alir proses pengembangan Farmakomatic 1.0

HASIL DAN PEMBAHASAN

Farmakomatic 1.0 adalah suatu aplikasi komputer yang dirancang memiliki spesifikasi mengolah data konsentrasi obat dalam plasma setelah pemberian intravena atau oral menjadi parameter farmakokinetik dengan pendekatan pemodelan satu dan dua kompartemen terbuka untuk dosis tunggal. Pembuatan aplikasi ini dibantu dengan menggunakan aplikasi pemrograman *Microsoft® Visual Basic 6.0®* yang dapat mempermudah dalam pembuatan visual dari farmakomatic.

Dengan adanya aplikasi Farmakomatic 1.0 ini maka perhitungan parameter farmakokinetik yang biasanya dilakukan dengan cara manual dapat ditangani oleh aplikasi ini.

Aplikasi Farmakomatic memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan perhitungan yang menggunakan cara manual, antara lain : (1) Waktu pemrosesan yang lebih singkat (*output* dapat dihasilkan kurang dari 2 detik setelah *input* data dimasukkan), (2) menghilangkan kesalahan perhitungan yang diakibatkan oleh pembulatan yang dilakukan selama proses perhitungan yang diakibatkan keterbatasan alat, (3) menghilangkan kesalahan perhitungan yang diakibatkan kesalahan dalam melalui tahapan-tahapan dalam melakukan suatu pendekatan pemodelan, (4) tampilan yang telah didesain agar mudah digunakan dan dimengerti oleh operator, (5) dengan

adanya jendela yang menampilkan grafik profil konsentrasi obat dalam plasma (baik grafik aritmatik maupun logaritmik) maka pengguna akan terbantu dalam menganalisa data dalam memilih model kompartemen yang terbaik (7) dengan adanya parameter perbandingan model (AIC dan SC) maka pengguna akan terbantu dalam menentukan model kompartemen mana yang terbaik menurut statistik (8) tersedianya menu bantuan yang berisi *manual book* Farmakomatic yang dapat memandu operator dalam menjalankan aplikasi, (9) hasil dari perhitungan aplikasi ini dapat dicetak dalam bentuk hardcopy untuk keperluan pelaporan, (10) dapat menyimpan hasil pengolahan data dalam bentuk ekstensi tersendiri yang hanya dapat dibuka oleh aplikasi Farmakomatic.

Secara *default* aplikasi Farmakomatic 1.0 akan menampilkan hasil perhitungan berdasarkan hasil perhitungan regresi yang terbaik dengan patokan nilai korelasi (r^2) dari titik yang diregresi nilainya yang paling mendekati 1 (satu).

Pembulatan yang dilakukan oleh Farmakomatic 1.0 adalah pembulatan pada tampilan hasil akhir dari perhitungan, sedangkan pada proses perhitungan tidak dilakukan proses pembulatan angka sehingga akurasi perhitungan data dapat terjamin.

Farmakomatic 1.0 diuji dengan cara melakukan instalasi program pada sistem operasi *Microsoft® Windows 98®* dan *Microsoft® Windows Xp®*. Kemudian aplikasi Farmakomatic 1.0

di uji stabilitas dengan cara menjalankan aplikasi Farmakomatic pada *Windows 98®* dan *Windows Xp®* sesuai dengan buku cara penggunaan aplikasi yang telah dibuat. Uji kestabilan dilakukan juga dengan cara menjalankan aplikasi yang tidak mengikuti panduan buku cara penggunaan aplikasi yang dibuat. Pada saat dilakukan uji coba stabilitas aplikasi tidak ditemukan adanya permasalahan, tetapi hal ini belum menjamin aplikasi Farmakomatic 1.0 ini bebas dari *bugs* (cacat). Kemungkinan *bugs* akan muncul ketika pengguna tidak menjalankan sesuai buku panduan penggunaan aplikasi.

Setelah melewati proses uji stabilitas, kemudian dilakukan uji validasi dengan cara membandingkan hasil perhitungan dari aplikasi

Farmakomatic 1.0 dengan hasil perhitungan manual dengan bantuan program aplikasi *Miscrosoft® Excel 2003®* terhadap dua set data yang masing-masing set data terdiri dari : satu data untuk model satu kompartemen pemberian intravena, satu data untuk model dua kompartemen pemberian intravena, satu data untuk model satu kompartemen pemberian oral, dan satu data untuk model dua kompartemen pemberian oral. Dari uji validasi dapat diketahui bahwa hasil perhitungan dari aplikasi Farmakomatic 1.0 dengan hasil perhitungan manual dengan bantuan program aplikasi *Miscrosoft® Excel 2003®* adalah sama

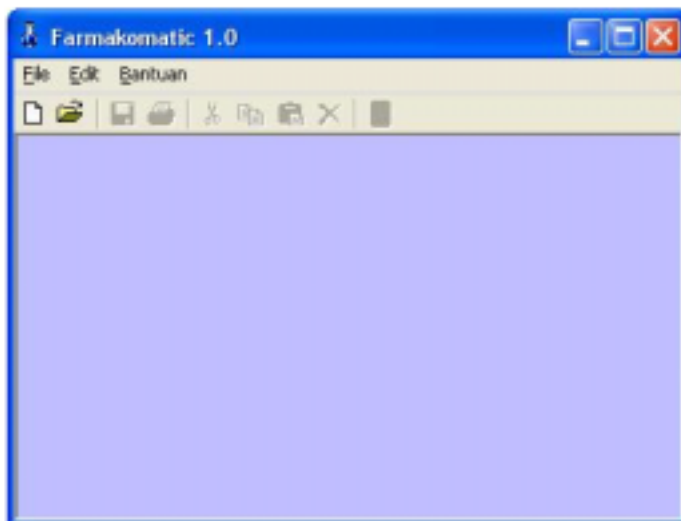
Spesifikasi aplikasi komputer hasil pemrograman dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 1. Spesifikasi Aplikasi Komputer

No.	Spesifikasi	Kemampuan Aplikasi
1.	Metode Farmakokinetik	<p>a. Parameter Regresi Mencari nilai tetapan pada fase absorpsi, distribusi, dan eliminasi obat. Menghitung koefisien korelasi dari tiap tetapan yang dihasilkan. Membuat suatu persamaan garis dari regresi yang dilakukan. Tetapan pada fase-fase ini digunakan pada perhitungan parameter farmakokinetik dari model kompartemen yang diterapkan.</p> <p>b. Kriteria Perbandingan Model Menghitung nilai dari AIC (<i>Akaike Information Criterion</i>) dan SC (<i>Shwartz Criterion</i>) dari suatu pemodelan yang digunakan. Nilai AIC dan SC dapat digunakan sebagai alat bantu penentuan model kompartemen yang diterapkan.</p> <p>c. Parameter Farmakokinetik Parameter farmakokinetik diperoleh dari perhitungan dengan menggunakan pemodelan farmakokinetik satu kompartemen terbuka atau dua kompartemen terbuka.</p>

No.	Spesifikasi	Kemampuan Aplikasi
		d. Persamaan Konsentrasi Obat dalam Plasma Dari parameter yang diperoleh dapat dibuat suatu persamaan konsentrasi obat dalam plasma.
2.	Manajemen Data	a. Aplikasi 32-bit b. <i>Data entry</i> berupa <i>spreadsheet</i> c. <i>Windows data editing feature</i> seperti : Cut, Copy, Paste, Delete d. Penyimpanan data dalam bentuk <i>independent file</i> (*.fmk).
3.	<i>Output Report</i>	a. Jendela Grafik Aritmatik dan Logaritmik b. Jendela hasil pengolahan data yang terdiri dari parameter regresi, kriteria perbandingan model, parameter farmakokinetik, persamaan konsentrasi obat dalam plasma c. Tabel perbandingan antara C hasil observasi dengan C Hasil perhitungan (residual) d. Hasil olahan dapat dicetak (<i>print</i>)

Tiga halaman utama dari aplikasi komputer hasil pengembangan yaitu halaman utama, halaman input data, dan halaman *output* data. Halaman tersebut dapat dilihat pada gambar berikut :



Gambar 4. Halaman utama Farmakomatic 1.0

Farmakomatic 1.0

File Edit Bantuan

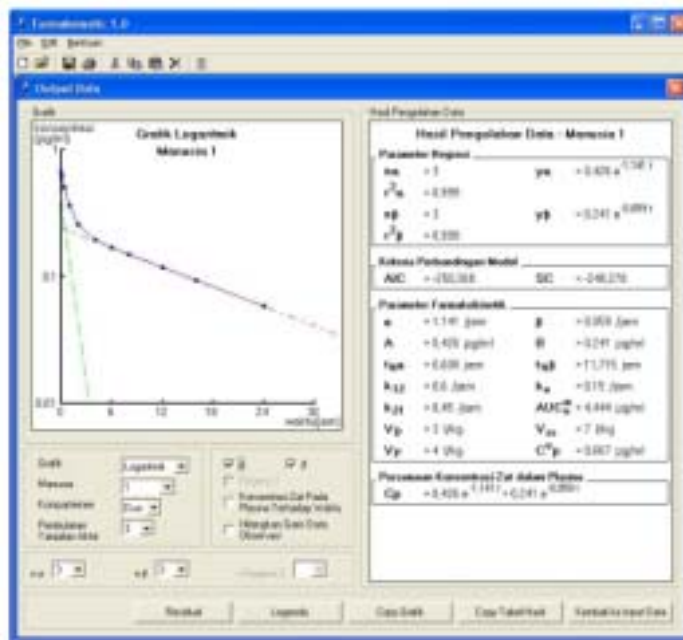
Input Data

Nama Obat:
 Jenis Dosis:
 Dosis Obat:
 Rute Pemberian:
 Kategori Subjek:
 Jumlah Subjek:
 Jumlah Sampel:
 Konsentrasi Obat:

Waktu (jam)	Meningkatkan
0	

 Buttons:

Gambar 5. halaman input data konsentrasi obat dalam plasma



Gambar 6. Tampilan halaman hasil perhitungan Farmakomatic 1.0

KESIMPULAN

Program aplikasi Komputer Farmakomatic 1.0 mampu mengolah data konsentrasi obat dalam plasma dengan rute pemberian intravena atau oral dosis tunggal menjadi parameter farmakokinetik dengan pemodelan satu atau dua kompartemen terbuka. Berdasarkan hasil uji stabilitas disimpulkan bahwa Farmakomatic 1.0 dapat bekerja dengan baik dalam sistem operasi *Microsoft® Windows 98®* dan *Microsoft® Windows XP®*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdou, H. M., 1989, *Dissolution Bioavailability and Bioequivalence*, Mack Publ. Co., Easton, 37, 50, 218.
- Aiache. J. M., J. Ph. Devissaguet., and A. M. Guyot-Hermann, 1982, *Farmasetika dan Biofarmasi 2*, ed 2, terjemahan Widji Soeratri, Universitas Airlangga Press, Surabaya, 332-356.
- Chiou, L. W. and S. Riegelman, 1971, Pharmaceutical Application of Solid Dispersion System, *J. Pharm. Sci.*, 1281-1302.
- Ditjen POM, Depkes RI, 1995, *Farmakope Indonesia*, ed. IV, Depkes RI, Jakarta, 709.
- Liebermann, H. A. and Lachman, L., 1990, *The Pharmaceutical Dosage Form Tablets*. 2nd ed, Marcel Decker Inc, New York, 149-150.
- Liebermann, H.A. and Lachman, L., 1986, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3th ed, Marcel Decker Inc, New York, 171-196, 430-456, 697-703.
- McEvoy, G., 2002, *AHFS Drug Information*; American Society of Health System Pharmacists, Bethesda, 1709 – 1716.
- Nugrahani, I., 2005, *Pengembangan Tablet Lepas Terkendali Propanolol Hidroklorida Menggunakan Matriks Carnauba Wax*, Tesis Magister Program Studi Ilmu Kefarmasian FMIPA-UI, Jakarta, 89-102.
- Shargel, L. and Yu, A. B. C., 1988, *Biofarmaseutika dan Farmakokinetika Terapan*, terjemahan Fasich & S. Sjamsiah, Universitas Airlangga Press, Surabaya, 255, 445-479.
- United States Pharmacopeia Convention, 2003, *The National Formulary 26th ed*, United States Pharmacopeial Convention Inc, Rockville, 1577-1582.
- Wade. A. and Paul. J. W., 1994, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2nd ed, The Pharmaceutical Press, London, 145-148.
- [Http://www.boomer.org/c/p1/Ch04/Ch0411.html](http://www.boomer.org/c/p1/Ch04/Ch0411.html)